

## 造血干细胞移植后的截瘫

程翼飞 黄晓军

### Paraplegia after hematopoietic stem cell transplantation

Cheng Yifei, Huang Xiaojun

Corresponding author: Huang Xiaojun, Peking University People's Hospital, Peking University Institute of Hematology, Beijing 100044, China. Email: xjhrm@medmail.com.cn

造血干细胞移植(HSCT)是治疗许多造血系统良、恶性疾病的有效手段。HSCT后6.6%~24.0%的患者出现神经系统并发症,包括可逆性后部脑病、瘫痪、惊厥、脑病、多发性神经炎、中枢神经系统感染等<sup>[1-5]</sup>。截瘫指双下肢部分性或完全性瘫痪,提示为脊髓或周围神经的异常,是HSCT后较为少见但很重要的神经系统并发症,严重影响患者生存率及生活质量。HSCT后导致截瘫的病因包括多发性硬化(multiple sclerosis, MS)、格林-巴利综合征(Guillain-Barre syndrome, GBS)、视神经脊髓炎(neuromyelitis optica, NMO)、横贯性脊髓炎、放射性脊髓病、药物损害等。HSCT后截瘫的资料较少,但目前我国HSCT,特别是半相合HSCT正在蓬勃发展,故本文就HSCT后截瘫的发生率、病因、临床表现及处理作一综述。

#### 一、免疫介导的神经系统疾病导致的截瘫

##### 1. 中枢性脱髓鞘性疾病:

(1)中枢性脱髓鞘性疾病的发病率:HSCT后中枢性脱髓鞘性疾病是一组严重程度、临床表现、影像学及实验室检查不同的中枢神经系统疾病,其共同特点是存在免疫介导的中枢神经系统脱髓鞘病变,可导致患者出现截瘫。免疫介导的中枢性脱髓鞘性疾病的受累部位包括视神经或不伴脊髓、脑白质、中枢神经与外周神经同时受累。

张晓辉等<sup>[6]</sup>报道1 365例异基因造血干细胞移植(allo-HSCT)后患者(含691例半相合移植),有36例(2.6%)发生中枢神经系统脱髓鞘性疾病,其中有16例为MS,认为allo-HSCT后发生中枢神经系统脱髓鞘性疾病患者预后较差,危

险因素为急性淋巴细胞白血病、HLA不相合及感染。Delios等<sup>[7]</sup>报道1 484例allo-HSCT后患者,有7例(0.5%)出现脱髓鞘性疾病,其中3例为急性脱髓鞘性脑脊髓膜炎(acute demyelinating encephalomyelitis, ADEM),故该研究中中枢神经系统脱髓鞘性疾病的发生率为0.2%。可见两项研究中脱髓鞘疾病的发生率存在差异,这也许是两项研究中患者移植类型组成不同所致,张晓辉等研究中半相合移植占50.6%例,而Delios等的研究中半相合移植的患者比例并没有这么高。

(2)中枢性脱髓鞘性疾病的病理机制:一般来说,脱髓鞘性疾病是由于体内存在髓鞘特异性抗体或T淋巴细胞,在此二者的作用下针对髓鞘产生免疫攻击;或是由一些非免疫介导的机制例如感染、毒物、药物、生化或基因的改变所致。中枢神经系统作为移植物抗宿主病(GVHD)的一个靶器官而发生的脱髓鞘性疾病与其他原因所致的脱髓鞘性疾病在临床上很难区分。Delios等<sup>[7]</sup>报道的7例脱髓鞘性疾病患者中有2例行脑及脊髓活检,发现有脱髓鞘表现,且伴有巨噬细胞而非淋巴细胞浸润。另有报道指出GVHD导致的脑病患者行脑活检术,发现存在CD8<sup>+</sup>T淋巴细胞的浸润,类似于其他GVHD靶器官镜下表现<sup>[8]</sup>。故Delios等认为免疫介导的脱髓鞘性疾病与中枢神经系统作为GVHD的靶器官引起的损伤虽然很难鉴别,但各自仍有其自身的特点(表1)。

(3)中枢性脱髓鞘性疾病的诊断:HSCT后的脱髓鞘性疾病在疾病活动时常出现钆增强MRI显示的脑白质损害;脑脊液检查可见轻度淋巴细胞增多、轻度蛋白升高、免疫球蛋白IgG升高及寡克隆条带的出现。视力、听力诱发电位可证实神经传导减慢,此为脱髓鞘性疾病的迹象。由于脱髓鞘性疾病对皮质激素治疗反应很好,故神经系统活检通常不是必需的,而这也反过来证实了脱髓鞘性疾病的诊断<sup>[9]</sup>。

诊断儿童中枢神经系统的脱髓鞘性疾病应该更加谨慎,

表1 中枢神经系统免疫介导的脱髓鞘性疾病(IMDD)与神经系统移植物抗宿主病(GVHD)的鉴别

	IMDD	GVHD
移植后出现的时间	12个月之内	18个月之内
同时伴发的急性GVHD	少见	多见
对治疗的反应	短期的免疫治疗效果良好	对免疫抑制治疗反应不一
病理	脱髓鞘,不伴有明显的细胞浸润	CD8 <sup>+</sup> 淋巴细胞浸润

DOI: 10.3760/cma.j.issn.0253-2727.2017.04.021

作者单位:100044 北京大学人民医院、北京大学血液病研究所

通信作者:黄晓军,Email: xjhrm@medmail.com.cn

因为:①儿童中枢神经系统尚处于发育阶段,对清髓性治疗更加敏感;②病毒感染在儿童患者中较成人更为常见;③若患者因神经代谢性疾病行HSCT术,术后若出现神经系统症状很难与原发疾病的恶化相鉴别。

(4)中枢性脱髓鞘性疾病的治疗:中枢性脱髓鞘性疾病一般采用皮质激素冲击疗法(甲泼尼龙1 g/d,3~5 d),若不缓解,可重复冲击或进行血浆交换<sup>[10]</sup>。在一些进展迅速的病例中增加免疫抑制剂的剂量或加用利妥昔单抗可能会有帮助<sup>[11]</sup>。Pérez-Montes等<sup>[12]</sup>报道1例21岁男性骨髓增生异常综合征患者,行非血缘HSCT,预处理采用了X线全身照射(TBI),移植后第10个月出现下肢瘫痪及大小便失禁,血常规差,MRI提示T7处T2加权高信号,使用丙种球蛋白0.4 g/kg×5 d以及甲泼尼龙1 mg/kg后好转。

2. GBS:GBS是HSCT后的较为少见的神经系统并发症,发病率为1%~2%。本病可分为急性炎症性脱髓鞘性多神经病(acute inflammatory demyelinating polyneuropathy, AIDP)、急性运动轴索神经病(acute motor axonal neuropathy, AMAN)、急性运动感觉轴索神经病(acute motor sensory axonal neuropathy, AMSAN)及Miller-Fisher综合征等亚型,所有的亚型均可在HSCT后出现<sup>[13]</sup>。GBS常发生于移植后3个月内,亦可有晚发者。Rodridugz等<sup>[14]</sup>报道3例儿童在allo-HSCT早期(移植后第2、3、6天)发生GBS。由于移植后发生的GBS多伴有急性或慢性GVHD,故常被视为GVHD的相关症状。

多数HSCT后出现的GBS常有前驱的感染史,如柯萨奇病毒、巨细胞病毒、EB病毒、丙型肝炎病毒、肺炎衣原体、肺炎支原体及空肠弯曲杆菌等。男性、巨细胞病毒感染是移植后发生GBS的高危因素。GBS的临床特征为进展性、对称性、多发性的弛缓性脊神经麻痹,多伴有颅神经受累,特别是面神经。约30%的GBS患者需要机械通气,3%~7%的患者可能死亡,HSCT后出现的GBS预后更差,病死率可达34%。

GBS患者通常有脑脊液蛋白逐渐增高,但细胞数基本正常,称为蛋白细胞分离现象。寡克隆区带可呈阳性,受累神经的肌电图呈神经源性损害,运动及感觉神经传导速度明显减慢,增强核磁可显示脊神经根影像的强化。

GBS治疗的主要目的是减少针对周围神经的抗体产生,故丙种球蛋白及血浆交换被广泛使用,儿童患者使用丙种球蛋白效果更佳<sup>[15]</sup>。同样的,HSCT后的GBS亦可使用丙种球蛋白及血浆交换。若标准方法无效,可试用利妥昔单抗。Ostronoff等<sup>[16]</sup>报道1例HSCT后发生GBS患者在使用丙种球蛋白无效后加用利妥昔单抗取得良好疗效。

## 二、药物导致的截瘫

HSCT中对神经系统有毒性的药物包括马法兰、甲氨蝶呤、阿糖胞苷、卡莫司汀等。Kawakami等<sup>[17]</sup>报道了6例可评估的半相合移植,有3例分别在移植后第18、24、24天出现了进行性加重的下肢无力,最终发展为不可逆的下肢瘫痪。在排除中枢神经系统白血病(CNSL)等其他原因后,由于此6例患者在移植前均使用过奈拉滨,作者认为截瘫由奈拉滨引

起,建议半相合移植前应避免使用奈拉滨。大剂量阿糖胞苷亦可导致神经毒性,但常发生于使用大剂量阿糖胞苷后的6 h~20 d。此外,HSCT前后急性白血病患者可能会接受化疗药物鞘内注射(鞘注)预防或治疗,甲氨蝶呤和阿糖胞苷均有鞘注后导致截瘫的报道,截瘫症状通常发生于鞘注后的数分钟到两周之内,此时与CNSL很难区分,反复脑脊液甩片/流式细胞术检测及多次头颅核磁可能会有帮助<sup>[18-19]</sup>。

## 三、病毒感染引起的横贯性脊髓炎导致的截瘫

移植后的病毒感染可引起横贯性脊髓炎而致截瘫。人类疱疹病毒(human herpes virus, HHV-6)在免疫力正常的儿童中可引起幼儿急疹。HSCT后多数患者(30%~70%)可出现1~2周的HHV-6核酸阳性,常发生于移植后2~4周,称为HHV-6再激活。部分HHV-6再激活患者可出现HHV-6相关脑炎/脊髓炎<sup>[20]</sup>。一般来说,HHV-6所致的大脑神经系统感染在脐血移植患者中发生率要比非脐血移植患者高几倍到十几倍<sup>[21]</sup>。Ogata等<sup>[22]</sup>报道了228例allo-HSCT患者,其中13例出现HHV-6相关脑炎/脊髓炎,脐血移植人群的发生率明显高于非脐血移植人群。一旦诊断HHV-6相关性脑炎/脊髓炎应尽早开始治疗,以防止病毒对神经系统的进一步损害。治疗HHV-6的药物包括膦甲酸、更昔洛韦、西多福韦等。

## 四、放射性脊髓病导致的截瘫

放射性脊髓病包括一组在脊髓放疗后2~15个月出现的临床综合征。一般脊髓放疗后4个月内可出现自限性的轻度症状,典型症状被称为Lhermitte征,常被当作暂时性的脱髓鞘疾病。部分患者可能在放疗后9~24个月出现症状加重,亦常被认为是脊髓缺血/出血所致。虽然严重的进展性脊髓炎较为少见,但此病可导致截瘫。鞘注皮质激素可能有部分疗效,但多数患者的截瘫是不可逆的<sup>[23]</sup>。Keklik等<sup>[24]</sup>报道1例18岁慢性髓性白血病急淋变患者,采用包含TBI(每次2 Gy,每日2次,共3 d)的预处理方案,TBI第3天出现了横贯性脊髓炎的症状,停止放疗,使用皮质激素后36 h症状完全消失。

脊髓对于放疗的耐受剂量已有记载。一般来说,每日不超过1.8~2.0 Gy,总量不超过45~50 Gy是被广泛接受的脊髓耐受剂量。Marcus等<sup>[25]</sup>分析了1 060例放疗后的患者,其中放射剂量在40~45 Gy组患者无脊髓病发生,45~50 Gy组脊髓病的发生率为0.4%,剂量大于50 Gy组也无脊髓病发生。Schwartz等<sup>[26]</sup>报道1例非霍奇金淋巴瘤患者接受了同胞HLA全相合移植,预处理采用了TBI,脊髓剂量小于45 Gy。移植后患者出现进行性下肢无力,核磁共振显示脊髓照射部位异常,作者考虑是放射性脊髓病,认为该患者移植前使用的化疗药物有可能降低脊髓对放疗的耐受。

## 五、CNSL导致的截瘫

CNSL可造成患者截瘫,其机制可能为局部浸润或肿物压迫。关于HSCT后CNSL的发生率,Hamdi等<sup>[27]</sup>报道457例成人急性淋巴细胞白血病患者,18例(3.9%)出现移植后CNSL,移植前有CNSL病史的患者移植后出现CNSL的概率明显高于移植前无CNSL者( $P < 0.002$ )。Weber等<sup>[28]</sup>报道

165例儿童血液肿瘤移植患者,21例出现神经系统并发症,其中2例(1.2%)移植后出现CNSL。Koh等<sup>[29]</sup>报道128例急性白血病患儿行HSCT,10例出现神经系统合并症,无一例CNSL。可见,HSCT术后出现CNSL概率不高。

其次,关于CNSL患者中截瘫的比例,20世纪50年代报道的发生率在0.7%~5%。Williams等<sup>[30]</sup>报道从1926年到1956年中收治的1864例急性白血病中因脊髓损害引起截瘫者13例,占0.7%。由此可见,HSCT后截瘫患者的病因中应包括CNSL,但概率较低,反复常规脑脊液甩片+脑脊液流式细胞术可有助于除外CNSL。

HSCT对于CNSL的作用报道不一。Aldoss等<sup>[31]</sup>报道了87例移植前存在CNSL患者,发现无论是使用TBI还是移植后鞘注治疗均未能减少HSCT后CNSL复发。但Aoki等<sup>[32]</sup>报道157例存在CNSL的急性髓系白血病,认为HSCT可改善急性髓系白血病伴CNSL患者的预后。

截瘫是HSCT术后较为严重的神经系统并发症,病因较多,预后不一,故应尽早明确病因,施以治疗,从而改善HSCT患者的生存率及生活质量。

#### 参考文献

- [1] Koh KN, Park M, Kim BE, et al. Early central nervous system complications after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation in children[J]. *Korean J Hematol*, 2010, 45(3):164-170. DOI: 10.5045/kjh.2010.45.3.164.
- [2] Bhatt VR, Balasetti V, Jaseem JA, et al. Central Nervous System Complications and Outcomes After Allogeneic Hematopoietic Stem Cell Transplantation[J]. *Clin Lymphoma Myeloma Leuk*, 2015, 15(10):606-611. DOI: 10.1016/j.clml.2015.06.004.
- [3] Koeppen S, Thirugnanasambanthan A, Koldehoff M. Neuromuscular complications after hematopoietic stem cell transplantation [J]. *Support Care Cancer*, 2014, 22(9):2337-2341. DOI: 10.1007/s00520-014-2225-0.
- [4] Colombo AA, Marchioni E, Diamanti L, et al. Neurological Complications Involving the Central Nervous System After Allogeneic Hematopoietic Stem Cell Transplantation During a Period of Evolution in Transplant Modalities: A Cohort Analysis [J]. *Transplantation*, 2017, 101(3): 616-623. DOI: 10.1097/TP.0000000000001257.
- [5] Siegal D, Keller A, Xu W, et al. Central nervous system complications after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation: incidence, manifestations, and clinical significance [J]. *Biol Blood Marrow Transplant*, 2007, 13(11):1369-1379. DOI: 10.1016/j.bbmt.2007.07.013.
- [6] Zhang XH, Huang XJ, Liu KY, et al. Idiopathic inflammatory demyelinating diseases of the central nervous system in patients following allogeneic hematopoietic stem cell transplantation: a retrospective analysis of incidence, risk factors and survival[J]. *Chin Med J (Engl)*, 2013, 126(6):1096-1102.
- [7] Delios AM, Rosenblum M, Jakubowski AA, et al. Central and peripheral nervous system immune mediated demyelinating disease after allogeneic hemopoietic stem cell transplantation for hematologic disease [J]. *J Neurooncol*, 2012, 110(2):251-256. DOI: 10.1007/s11060-012-0962-9.
- [8] Saad AG, Alyea EP, Wen PY, et al. Graft-versus-host disease of the CNS after allogeneic bone marrow transplantation[J]. *J Clin Oncol*, 2009, 27(30):e147-149. DOI: 10.1200/JCO.2009.21.7919.
- [9] Grauer O, Wolff D, Bertz H, et al. Neurological manifestations of chronic graft-versus-host disease after allogeneic haematopoietic stem cell transplantation: report from the Consensus Conference on Clinical Practice in chronic graft-versus-host disease [J]. *Brain*, 2010, 133(10):2852-2865. DOI: 10.1093/brain/awq245.
- [10] Sostak P, Padovan CS, Eigenbrod S, et al. Cerebral angiitis in four patients with chronic GVHD[J]. *Bone Marrow Transplant*, 2010, 45(7):1181-1188. DOI: 10.1038/bmt.2009.323.
- [11] Jarisch A, Steward CG, Sørensen J, et al. Odontoid infiltration and spinal compression in Farber Disease: reversal by haematopoietic stem cell transplantation [J]. *Eur J Pediatr*, 2014, 173(10):1399-1403. DOI: 10.1007/s00431-013-2098-0.
- [12] Pérez-Montes R, Richard C, Baro J, et al. Acute transverse myelitis and autoimmune pancytopenia after unrelated hematopoietic cell transplantation[J]. *Haematologica*, 2001, 86(5):556-557.
- [13] Wen PY, Alyea EP, Simon D, et al. Guillain-Barré syndrome following allogeneic bone marrow transplantation [J]. *Neurology*, 1997, 49(6):1711-1714.
- [14] Rodriguez V, Kuehnl I, Heslop HE, et al. Guillain-Barré syndrome after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation[J]. *Bone Marrow Transplant*, 2002, 29(6):515-517. DOI: 10.1038/sj.bmt.1703412.
- [15] Willison HJ, Jacobs BC, van Doorn PA. Guillain-Barre syndrome [J]. *Lancet*, 2016, 388(10045):717-727. DOI: 10.1016/S0140-6736(16)00339-1.
- [16] Ostronoff F, Perales MA, Stubblefield MD, et al. Rituximab-responsive Guillain-Barré syndrome following allogeneic hematopoietic SCT[J]. *Bone Marrow Transplant*, 2008, 42(1): 71-72. DOI: 10.1038/bmt.2008.81.
- [17] Kawakami M, Taniguchi K, Yoshihara S, et al. Irreversible neurological defects in the lower extremities after haploidentical stem cell transplantation: possible association with nelarabine [J]. *Am J Hematol*, 2013, 88(10):853-857. DOI: 10.1002/ajh.23502.
- [18] Pan Y, Wang C, Wang H, et al. Transverse myelopathy occurring with intrathecal administration of methotrexate and cytarabine chemotherapy: A case report[J]. *Oncol Lett*, 2016, 11(6):4066-4068. DOI: 10.3892/ol.2016.4519.
- [19] Alsdorf WH, Schmitz M, Schieferdecker A, et al. Severe and irreversible myelopathy after concurrent systemic and intrathecal nucleoside analogue treatment for refractory diffuse large B-cell lymphoma: A case report and review of the literature [J]. *J Oncol Pharm Pract*, 2016, 22(3):523-527. DOI: 10.1177/1078155214562268.

- [20] Ongrádi J, Ablashi DV, Yoshikawa T, et al. Roseolovirus-associated encephalitis in immunocompetent and immunocompromised individuals [J]. *J Neurovirol*, 2017, 23 (1):1-19. DOI: 10.1007/s13365-016-0473-0.
- [21] Mori Y, Miyamoto T, Nagafuji K, et al. High incidence of human herpes virus 6-associated encephalitis/myelitis following a second unrelated cord blood transplantation [J]. *Biol Blood Marrow Transplant*, 2010, 16 (11):1596-1602. DOI: 10.1016/j.bbmt.2010.05.009.
- [22] Ogata M, Fukuda T, Teshima T. Human herpesvirus-6 encephalitis after allogeneic hematopoietic cell transplantation: what we do and do not know [J]. *Bone Marrow Transplant*, 2015, 50(8): 1030-1036. DOI: 10.1038/bmt.2015.76.
- [23] Morris GM, Coderre JA, Hopewell JW, et al. Response of the central nervous system to boron neutron capture irradiation: evaluation using rat spinal cord model [J]. *Radiother Oncol*, 1994, 32(3):249-255.
- [24] Keklik M, Kaynar L, Yildirim A, et al. An acute transverse myelitis attack after total body irradiation: a rare case [J]. *Case Rep Hematol*, 2013, 2013:523901. DOI: 10.1155/2013/523901.
- [25] Marcus RB, Million RR. The incidence of myelitis after irradiation of the cervical spinal cord [J]. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 1990, 19(1):3-8.
- [26] Schwartz DL, Schechter GP, Seltzer S, et al. Radiation myelitis following allogeneic stem cell transplantation and consolidation radiotherapy for non-Hodgkin's lymphoma [J]. *Bone Marrow Transplant*, 2000, 26 (12):1355-1359. DOI: 10.1038/sj.bmt.1702705.
- [27] Hamdi A, Mawad R, Bassett R, et al. Central nervous system relapse in adults with acute lymphoblastic leukemia after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation [J]. *Biol Blood Marrow Transplant*, 2014, 20 (11):1767-1771. DOI: 10.1016/j.bbmt.2014.07.005.
- [28] Weber C, Schaper J, Tibussek D, et al. Diagnostic and therapeutic implications of neurological complications following paediatric haematopoietic stem cell transplantation [J]. *Bone Marrow Transplant*, 2008, 41(3):253-259. DOI: 10.1038/sj.bmt.1705905.
- [29] Koh KN, Park M, Kim BE, et al. Early central nervous system complications after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation in children [J]. *Korean J Hematol*, 2010, 45(3):164-170. DOI: 10.5045/kjh.2010.45.3.164.
- [30] Williams HM, Diamond HD, Craver LF. The pathogenesis and management of neurological complications in patients with malignant lymphomas and leukemia [J]. *Cancer*, 1958, 11(1): 76-82.
- [31] Aldoss I, Al MMM, Stiller T, et al. Implications and Management of Central Nervous System Involvement before Allogeneic Hematopoietic Cell Transplantation in Acute Lymphoblastic Leukemia [J]. *Biol Blood Marrow Transplant*, 2016, 22(3):575-578. DOI: 10.1016/j.bbmt.2015.10.016.
- [32] Aoki J, Ishiyama K, Taniguchi S, et al. Outcome of allogeneic hematopoietic stem cell transplantation for acute myeloid leukemia patients with central nervous system involvement [J]. *Biol Blood Marrow Transplant*, 2014, 20(12):2029-2033. DOI: 10.1016/j.bbmt.2014.09.001 [J].

(收稿日期:2016-09-11)

(本文编辑:王叶青)

## ·读者·作者·编者·

## 本刊对医学名词及术语的一般要求

医学名词应使用全国科学技术名词审定委员会公布的名词。尚未通过审定的学科名词,可选用最新版《医学主题词表(MESH)》、《医学主题词注释字顺表》、《中医药主题词表》中的主题词。对于没有通用译名的名词术语,在文内第一次出现时应注明原词。中西药名以最新版《中华人民共和国药典》和《中国药品通用名称》(均由中国药典委员会编写)为准。英文药物名称则采用国际非专利药名。在题名及正文中,药名一般不得使用商品名,确需使用商品名时应先注明其通用名称。冠以外国人名名的体征、病名、试验、综合征等,人名可以用中译文,但人名后不加“氏”(单字名除外,例如福氏杆菌);也可以用外文,但人名后不加“'s”。

文中应尽量少用缩略语。已被公知公认的缩略语可以不加注释直接使用,例如:DNA、RNA、HBsAg、CT、MRI等。不常用的、尚未被公知公认的缩略语以及原词过长在文中多次出现者,若为中文可于文中第一次出现时写出全称,在圆括号内写出缩略语;若为外文可于文中第一次出现时写出中文全称,在圆括号内写出外文全称及其缩略语。不超过4个汉字的名词不宜使用缩略语,以免影响论文的可读性。

本刊编辑部